Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg-Lahn
Direktor: Professor Dr. Rudolf Klapp.

Ueber Geschlechtsveränderung bei Nebennierentumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

ERNST VAN BÜRCK
aus Hamm i. W.

Marburg 1936
Druckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 13. Februar 1936

Referent: Professor Dr. Boeminghaus.
Korreferent: Professor Dr. Klapp.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Beschäftigung mit der Frage der Geschlechtsveränderung und die gelegentliche Feststellung des Auftretens von männlichen und weiblichen Geschlechtsmerkmalen bei demselben Individuum ist offenbar schon recht alt.

In der griechischen Sage finden wir die Geschichte von Hermaphroditos, dem Sohn des Hermes und der Aphrodite, der die Quellennymphe eines karischen Quells, in dem er badete, verschmähte. Auf Bitten der Nymphe verschmolzen die Götter die Leiber des Hermaphroditos und der Nymphe so, daß ein Geschöpf halb Mann halb Weib entstand. Dieses hermaphroditische Wesen war später ein beliebtes Thema in der Kunst. Meist wurde ein solcher Hermaphrodit mit männlichem Glied und weiblicher Brust dargestellt.

Das Fortschreiten der ärztlichen Wissenschaft, besonders um die Mitte des 19. Jahrhunderts, brachte es mit sich, daß man sich damit beschäftigte, wie es denn überhaupt möglich sei, daß eine Veränderung im Geschlecht entstände oder gar männliche oder weibliche Geschlechtszeichen bei demselben Individuum aufträten.

Unter den vielen Forschungen der damaligen Zeit fällt uns eine Arbeit von Marchand[1] auf, der wohl als Erster erörtert hat, ob zwischen den Nebennieren und den Geschlechtsdrüsen ein Zusammenhang besteht. Marchand veröffentlichte im Jahre 1883 eine Arbeit[2]: „Ueber akzessorische Nebennieren im ligamentum latum". Verfasser erklärt darin, daß er sowohl im ligamentum latum als auch an der Oberfläche der eigentlichen Nebenniere akzessorische Nebennieren gefunden habe, die, wie er ausdrücklich betont, nur aus Rindengewebe bestanden hätten. Marchand beschreibt in der oben zitierten Arbeit einen Fall, bei dem er sowohl eine Hyperplasie der akzessorischen intraligamentären Nebenniere und Vergrößerung der Suprarenaldrüsen als auch Mißbildungen des Genitalapparates feststellt. Diese Feststellung veranlaßt ihn zu der

1) Marchand, zit. nach Pick, Arch. f. Gynäkol. Bd. 64.
2) Virchows Archiv 1883, Bd. 92, S. 11ff.

Ueberlegung, ob ein Zusammenhang zwischen Nebenniere und Genitalapparat besteht.

Es werden in der Literatur immer mehr derartige Fälle von Geschlechtsveränderung mitgeteilt, aber noch nicht mit der veränderten Funktion der Nebenniere in Verbindung gebracht. Dies beweist zum Beispiel die Arbeit von Krokiewicz.[3] Verfasser beschreibt einen Fall von einem 5tägigen Kind, das an Pneumonie gestorben war und zur Sektion kam. Das Kind war immer für männlich gehalten worden. Bei der Sektion stellte es sich nun heraus, daß das Kind völlig normale innere weibliche Genitalien mit Vagina, Uterus, Tuben und Ovarium hatte bei allerdings äußeren männlichen Geschlechtsmerkmalen wie Prostata, Penis, Scrotum. Letzterer ohne Hoden. Krokiewicz bringt diese Erscheinungen nicht in Verbindung mit einer Hyperplasie der Nebenniere, wie es Marchand in seinem Fall tat. Es ist aber im Sektionsprotokoll vermerkt, daß die Nebennieren stark entwickelt sind, sodaß sie in ihrer Größe die Nieren erreichen. Es besteht wohl kein Zweifel, daß auch hier die Hyperplasie der Nebenniere in Verbindung mit den Erscheinungen am Genitalapparat gebracht werden muß.

Hier möchte ich noch hinzufügen, daß die Prostata selbstverständlich zu den äußeren Genitalien zu rechnen ist. Denn die Drüsengänge der Prostata entstehen als Ausstülpungen der pars prostatica urethrae, die den utriculus prostaticus, einen Rest des Müllerschen Ganges, der bei der Frau zur Vagina wird, und die Mündungen der Samenleiter umfassen. In einigen Arbeiten hat es Verwirrung hervorgerufen, daß die Prostata nicht zu den äußeren Genitalien gerechnet wurde.

Wie schon oben erwähnt, erwies Marchand[4] durch mikroskopische Untersuchungen, daß die akzessorischen Nebennieren rein aus Rindensubstanz bestehen. Tumoren der Marksubstanz scheiden bei unseren Betrachtungen völlig aus, da bei ihnen nach Holl[5] ganz andere Symptome, wie Hypertonie, Glykosurie, das heißt im wesentlichen die Wirkungen des Adrenalins beobachtet werden.

Mit Hilfe der Literaturangaben will ich nun versuchen, den Beweis zu erbringen, daß ein Zusammenhang zwischen Nebenniere und Genitalsphäre bestehen muß.

3) Krokiewicz, Virchows Archiv 1896, Bd. 146, S. 525.
4) Marchand, Virchows Archiv 1883, Bd. 92, S. 11ff.
5) Holl, Dtsche. Ztschr. f. Chir. 1930, Bd. 226, S. 277—295.

Leupold[6] nimmt Beziehungen zwischen Nebennieren und Keimdrüsen an. Er hat nach Nebennierenexstirpation degenerative Prozesse an den Samenepithelien beobachtet. Außerdem haben die Untersuchungen von Leupold[7] ein konstantes Gewichtsverhältnis zwischen Hoden und Nebennieren ergeben. Nach Leupold sind beide Organe dem Einfluß der Thymus unterworfen. Dies bestätigen auch A. Dietrich und H. Siegmund[8], indem sie sagen, daß Einflüsse der Thymus dem Einfluß der Nebenniere auf die Entwicklung des Hodens übergeordnet sind.

Novak[9] hat bei weißen Ratten die Nebennieren exstirpiert und berichtet über die Ergebnisse. Bei männlichen Tieren Unterentwicklung der Hoden mit Hemmung der Spermatogenese, bei weiblichen Tieren Hypoplasie der Ovarien mit mangelhafter Follikelreifung und mangelhafter Entwicklung des corpus luteum. Die Potenz und Konzeptionsfähigkeit nebennierenloser Tiere sei erheblich herabgesetzt.

Nach Mathias[10] besteht ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Nebenniere und Keimdrüse, das sich einerseits in einer Ergänzung der gegenseitigen Funktion, andererseits in einem gewissen gegensätzlichen Verhalten äußert. Wie die Einwirkung vor sich geht, läßt Verfasser offen.

Nach Injektion von frisch hergestelltem, tierischem, eiweißfreiem Nebennierenrindenextrakt bei ganz jungen, weiblichen, weißen Ratten beobachtete Müller[11] nach einigen Wochen eine ganz deutliche Entwicklungshemmung der Geschlechtsorgane. Nämlich Hypoplasie des Uterus, verspätete Oeffnung des introitus vaginae und ein Fehlen der Warzenbildung an den Brustdrüsen.

Bittorf[12] nimmt infolge der entwicklungsgeschichtlich nahe beieinander liegenden Entstehungsstätte an, daß sehr wohl Beziehungen zwischen beiden Organen bestehen können.

Eine hormonale Erklärung gibt Strauß.[13] In der Nebenniere

---

6) Leupold, zit. nach Mathias, Virch. Arch. Bd. 236, S. 446—469.
7) Leupold, Veröffentlichungen a. d. Kriegs- und Konstitutionspathologie, Bd. II, Heft 4.
8) A. Dietrich u. H. Siegmund, „Die Nebenniere und das chromaffine System" in Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez. pathol. Anatomie, Bd. 8, S. 1017.
9) Novak, zit. nach Mathias, Virch. Arch., Bd. 236, S. 446—469.
10) Mathias, Virch. Arch., Bd. 236, S. 446 - 469.
11) Müller, Klin. Wochenschr. 1930, II, S. 1967 - 68.
12) Bittorf, Berl. Klin. Wochenschr. 1919, II, S. 776.
13) Strauß, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, II, S. 2112, 2157 ff.

wird ein Hormon erzeugt, das die Reifung und das Wachstum fördern soll. Es ist nämlich festgestellt worden, daß zu folgenden Zeiten eine Vergrößerung der Nebennieren besteht: Nach Landau[14] in der Pubertät, nach Kolde und Kolmer[15] in der Schwangerschaft und nach Schenk[16] und Leupold[17] auch bei Tieren zur Zeit der Brunst.

Sserdjukoff[18] kommt auf Grund von einer Reihe von Untersuchungen an Katzen zu dem Schluß, daß Nebenniere und Ovarium gleichgerichtete Funktionen haben müssen. Er sagt, daß zwischen der sekretorischen Funktion der Nebennierenrinde, des Parenchyms des corpus luteum und der interstitiellen Drüse des Ovariums eine funktionelle Abhängigkeit besteht. Und zwar hat Sserdjukoff auf Grund der Versuche Veränderungen in den Zellen sekretorischen Charakters, die eine sich gegenseitig aushelfende Rolle zwischen den obengenannten drei Drüsen spielen, gefunden, und hierin zeigt sich nach seiner Ansicht die funktionelle Beziehung. Für die Gleichheit der Funktion der Nebennierenrinde, des Parenchyms der interstitiellen Drüse und des corpus luteum spricht der lipoide Charakter ihres Sekretes. Die Produktion des lipoiden Sekretes steigert sich in den Nebennieren bei einer sekretorischen Funktionsstörung der interstitiellen Drüse des corpus luteum und umgekehrt.

Beziehungen zwischen Nebennieren und Keimdrüsen im Hinblick auf den Fettgehalt scheinen wirklich zu bestehen. Leupold[19] nimmt ja an, daß der Fettgehalt der Zwischenzellen des Hodens von der Nebenniere abhängig ist.

Nach Bauer[20] wirken Nebennierenrindenextrakte fördernd auf Wachstum und Entwicklung sowohl weiblicher wie männlicher Geschlechtsorgane.

Im Gegensatz hierzu wollen C. Müller[21] und Connor[22], durch Nebennierenrindenextrakt hervorgerufen, eine Hemmung an der Entwicklung des weiblichen Geschlechtsapparates beobachtet haben.

---

14) Landau, zit. nach Strauß, Dtsche. med. Wochenschrift 1926, II, S. 2112ff. u. 2157ff.
15) Kolde u. Kolmer, zit. nach Strauß.
16) Schenk, zit. nach Strauß.
17) Leupold, zit. nach Strauß.
18) Sserdjukoff, Virch. Arch., Bd. 237, S. 154—164.
19) Leupold, Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie, Bd. II, Heft 4.
20) Bauer, Dtsch.-Med. Wochenschr. 1933, I, S. 565.
21—23) zit. nach Bauer.

Löwe[23] und seine Mitarbeiter haben sogar bei Behandlung mit Nebennierenrindenextrakten einen virilisierenden Erfolg gesehen.

Poll[24] bezeichnet das Verhältnis zwischen Nebenniere und Keimdrüse als eine Schicksalsgemeinschaft und geht sogar soweit, daß er der Nebennierenrinde die Bezeichnung eines internen, extragenitalen akzidentellen Geschlechtscharakters gibt.

Keine spezifischen Veränderungen an Hoden und Ovarien hat Jaffe[25] bei doppelseitiger oder einseitiger Exstirpation der Nebennieren an Kaninchen erhalten. Er fand normalen Befund in 71%, normale Tubuli in 81% der Fälle und in 88% normale Leydigsche Zwischenzellen. Dies ist immerhin ein auffallendes Ergebnis.

Klein[26] hat, ähnlich wie Müller[27] weiblichen Ratten Nebennierenextrakte injiziert, männlichen jungen Ratten parenteral Nebennierenrindenextrakt zugeführt. Klein beobachtete im Gegensatz zu Müller eine Förderung der Entwicklung männlicher Geschlechtsorgane. Bei ganz jungen Tieren war die Wirkung besonders deutlich.

Es ist, wie Schmidt[28] betont, bekannt, daß fast alle innersekretorischen Drüsen funktionelle und Wachstumsbeziehungen zu den Geschlechtsorganen haben. So zum Beispiel wissen wir von der Frühreife bei Geschwülsten — — besonders Teratomen — — der Zirbeldrüse, die allerdings nur beim männlichen Geschlecht vorkommen. Oder aber das Auftreten heterosexueller, sekundärer Geschlechtsmerkmale und Frühreife bei Keimdrüsengeschwülsten. Letztere Erscheinungen sind ganz ähnlich denen bei Nebennierenrindengeschwülsten oder bei Hyperplasien der Nebennierenrinden.

Wachstumfördernde Wirkung von Nebennierenrindensubstanzen bestätigt auch G. Bayer.[29] Man fand nämlich bei Hefe- und Bakterienkulturen eine Förderung im Wachstum, wenn man dem Nährstoff eine geringe Menge von Nebennierenkochextrakt zusetzte. Außerdem beobachtete man bei derselben Methode eine günstige Beeinflussung der Fortpflanzung in Daphnienkulturen. Man kommt also leicht zu der Vermutung, daß die Nebennierenrinde ein wachstumförderndes Organ darstellt, da sie sich ja auch in der Gravi-

24) Poll, Dtsche. med. Wochenschr. 1933, I, S. 567.
25) Jaffe, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 15, 1925, S. 18.
26) Klein, Endokrinol. 9, 1931, S. 401–13.
27) Müller, Klin. Wochenschr. 1930, II, 1967–68.
28) Schmidt, Virch. Arch., Bd. 251, 1924, S. 8.
29) G. Bayer, van den Velden, Klin. Lehrbuch der Inkretologie und Inkretotherapie, S. 95 ff.

dität stark entwickelt und beim Foetus und Säugling gut ausgebildet ist.

Alle diese Beobachtungen und Versuche, wenn sie auch teilweise nicht übereinstimmen, sprechen doch wohl eindeutig dafür, daß zwischen der Nebennierenrinde und dem Genitalapparat Beziehungen irgendwelcher Art bestehen müssen. Jedenfalls kann man nicht mehr annehmen, wie es früher wohl noch geschehen ist, daß Nebennierenrindengeschwulst und Veränderungen am Genitalapparat ein zufälliges Zusammentreffen darstellen.

Im Laufe der Jahre sind eine große Anzahl von solchen Fällen eines Tumors der Nebennierenrinde oder Nebennierenrindenhyperplasien mit Veränderungen im Geschlechtsapparat in der Literatur beschrieben worden. Auffallend ist dabei zunächst, daß diese Erscheinungen fast ausnahmslos beim weiblichen Geschlecht aufgetreten sind.

In der gesamten einschlägigen Literatur habe ich noch folgende Fälle, bei denen, wie bei der Frau eine Virilisierung, eine Feminierung durch Nebennierenveränderung eingetreten war, finden können: Holl[30] beschreibt zwei solche Fälle von Feminierung infolge von Nebennierenrindengeschwulst:

1. Fall: 15jähriger junger Mann hat weiche Gesichtszüge und keine Spur von Bartanflug. Im Gebiet der linea alba ist vom Nabel bis zur Symphyse — — wie sonst bei Schwangeren — — eine dunkelpigmentierte Linie. Die Genitalbehaarung ist ausgesprochen weiblich, sie schneidet nach oben zu horizontal scharf ab. Genitale o. B. In diesem Fall nur leichte Veränderung zum weiblichen Geschlecht hin.

2. Fall: Hier haben wir ganz deutliche Erscheinungen der Feminierung. Bei einem bisher völlig normalen 44jährigen Mann, der zwei Söhne hat, schwellen plötzlich die Brüste, werden druckschmerzhaft und der Warzenhof wird pigmentiert. Es tritt ein Druckgefühl im Oberbauch auf. Hoden und Penis werden klein, Aufhören der Libido. Pat. wird geschlechtlich indifferent. Fettzunahmen, Auftreten einer Varicocele links, Venenzeichnung auf der Brusthaut. Die weiblich gewordenen Brüste sind sehr druckempfindlich. Acne. Die Gesichtszüge werden weich, allgemeine Körperbehaarung schwach. Nachdem eine Nebennierenrindengeschwulst entfernt ist, gehen die Erscheinungen zurück. Die Mammæ werden

30) Dtsche. Zeitschr. f. Chir., Bd. 226, 1930, S. 277–295.

langsam kleiner, die Acne verschwindet. Pat. ist wieder fähig zum Geschlechtsverkehr. Varicocele und Fettansatz gehen zurück. Penis und Hoden werden wieder größer. Gesichtszüge werden männlich.

Dies ist also ein ganz klarer Fall von Feminierung infolge einer Nebennierenrindengeschwulst und wieder Vermännlichung nach Entfernung derselben.

Einen weiteren Fall hat Bittorf[31] veröffentlicht. Bei einem 26-jährigen Mann treten Atemnot, Vergrößerung der Brüste, Schwund der Hoden und Abnahme der Potenz auf. Ungefähr ein Jahr nach den ersten Erscheinungen bemerkte Pat. dann eine Geschwulst in der linken Bauchseite. Keine weibliche Behaarung, die Stimme ist immer hoch gewesen. Hoden sind klein und weich.

Diesing[32] berichtet von der Sektion eines 39jährigen Mannes, bei dem folgender Befund erhoben wurde: Hypernephrom der linken Nebenniere mit Lungenmetastasen, doppelseitige Hodenatrophie, keine Spermatogenese, Prostataatrophie, Phimose des Penis, Gynaekomastie. Also auch ein Fall von Feminierung infolge einer Geschwulst der Nebennierenrinde.

Als nächsten Fall kann man den von Mittasch[33] Veröffentlichten anführen. Es handelt sich um einen 54jährigen Tischlergesellen, der eine Sprachstörung hatte und schwerhörig war. Pat. war sexuell indifferent, verheiratet, es hatte aber kein Verkehr stattgefunden. Bei der Sektion ergab sich nun folgendes: Die Keimdrüsen sind von Hodenstruktur und zeigen Vorstufen männlicher Keimzellen. Kein Descensus testiculorum. Es sind vorhanden Nebenhoden, ductus deferens, Samenblasen, Prostata, Tuben ohne Ostien, Uterus, Vagina, die an der Stelle des Utriculus prostaticus auf der crista urethralis in die männliche Harnröhre mündet. Die äußeren Genitalien und die sekundären Geschlechtsmerkmale sind rein männlich. Dreilappung der linken Lunge. Es wird eine Nebennierenrindengeschwulst festgestellt.

Zuletzt ist vielleicht noch der von Redlich[34] berichtete Fall zu erwähnen. Das Auftreten einer Nebennierenrindengeschwulst führt bei einem 18jährigen Mann zu Störungen in der Funktion der Hypophyse, der Genitaldrüsen und der Epithelkörperchen. Pat. ist

31) Bittorf, Berl. Klin. Wochenschr. 1919, II, S. 776 ff.
32) Diesing, „Ein Fall von malignem Hypernephrom mit Entwicklungsstörungen im Genitalapparat". Inaug.-Dissert. Göttingen 1918.
33) Mittasch, Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 67, 1920, S. 142.
34) Redlich, Med. Klinik 1930, II, S. 1255—1257.

impotent, es soll nur einmal ein coitus durchgeführt worden sein. Bartbehaarung ist reichlich. Die Behaarung des Genitales ist feminin.

Der letzte Fall zeigt wohl am wenigsten Veränderung zum weiblichen Geschlecht hin.

Viel häufiger treten die Veränderungen am Genitalapparat infolge einer Hyperplasie oder eines Tumors der Nebennierenrinde beim weiblichen Geschlecht auf.

Dieser Art sind viele Fälle veröffentlicht worden, und da bei einzelnen Fällen verschiedene Symptomenbilder in Erscheinung traten, haben sich einige Autoren um eine Einteilung dieser Erscheinungsformen bemüht.

Schneider[35] zum Beispiel teilt die beobachteten Sexualstörungen bei Nebennierentumoren folgendermaßen ein:

1. Isosexuelle Frühreife
   a) rein
   b) mit heterosexuellen Zügen (meist handelt es sich dabei um maligne Hypernephrome, in der Regel um Mädchen im ersten Jahrzehnt, nur 2 Beobachtungen an Knaben liegen vor. (Linser-Dietrich, Adams)
2. Vorwiegend heterosexuelle Erscheinungen.
   a) heterosexuelle Bildung, beobachtet an Foeten, Kindern und Erwachsenen. Meist liegen Hyperplasien oder gutartige Blastome der Nebennierenrinden vor, dabei das Bild des Pseudohermaphroditismus externus, fast stets Maskulinisierung bis zur Pseudarrhenie, nur einmal ist feminine äußere Umwandlung beobachtet, (Brutschy)
   b) heterosexuelle Reifung mit sekundärer Vermännlichung äußerer Sexuszeichen, bisher ein einziges Mal sekundäre Feminisierung gesehen. (Bittorf-Mathias).
   c) vorzeitige Klimax mit Heterosexualismus, bisher nur bei weiblichen Individuen.

Für das Vorkommen von weiteren Fällen beim männlichen Geschlecht — besonders für die Gruppe 2b — sind in der vorliegenden Arbeit Beweise gegeben.

Eine Einteilung nach dem Alter des Individuums beim Auftreten der Geschwulst macht Schmidt[36]:

1) Kindesalter,
2) Reifungs- und Erwachsenenalter.

35) Schneider, Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 19. Tagung, Göttingen 1923.
36) Schmidt, Virch. Arch. Bd. 251, S. 23.

Zu 1) gehören: a) pseudohermaphroditische, weibliche Wesen, deren äußere Geschlechtsorgane häufig völlig umgewandelt sind. Sonst Clitorishypertrophie. Erst die Sektion bei den an dazwischengekommenen Krankheiten gestorbenen Kindern zeigt die inneren normalen oder atrophischen weiblichen Geschlechtsteile, besonders weibliche Keimdrüsen. An den Nebennieren stets doppelseitige Nebennierenrindenhyperplasie.

b) iso- oder heterosexuelle Frühreife. Buntes Symptomenbild. Allgemein starkes Skelettwachstum, auffällige Fettsucht. Im übrigen läßt sich in der Frühreife eine männliche und eine weibliche unterscheiden. Bei der ersteren kräftiger, muskulöser Körperbau, männliche Behaarung, vor allem Bartwuchs, männliche, rauhe, tiefe Stimme. Bei der weiblichen Frühreife sind wachsende Brustdrüsen und Pubes die Anzeichen. Menses sind hier nur einmal beobachtet. Diese Fälle kommen bei Kindern im Alter von 14 Monaten bis zu 11 Jahren vor.

Zu 2): a) Weibliche Pseudohermaphroditen, die alle kurz nach der Geburt als männlich angesprochen wurden. Die äußeren Geschlechtsteile sind männlich. Zur Pubertätszeit werden männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale — — wie männlicher Behaarungstyp, männlicher Geist und Geschlechtstrieb — — entwickelt. Meist als Männer verheiratet. Auch hier ergibt erst die Sektion die inneren weiblichen Geschlechtsorgane. Atrophie der Ovarien. In allen Fällen Nebennierenrindenhyperplasien. Es sind dieselben Erscheinungen wie bei 1a), nur auf höheren Entwicklungsstufen.

b) Bei Frauen von völliger körperlicher und genitaler Normalität kommt es in beliebigem Zeitraum nach Eintritt der Pubertät mit oder nach Aufhören der Menses zu heterosexueller Umstimmung. Entweder Hyperplasien oder Tumoren der Nebennierenrinde wurden in diesen Fällen gefunden.

Dieser Einteilung von Schmidt schließe ich mich an und werde zunächst für jede der 4 Gruppen einige Fälle aus der Literatur anführen.

Zu 1a): Hierher gehört der Fall von Krokiewicz[37], den ich schon oben erwähnt habe.

Fiebiger[38] berichtet einen Fall von einem $6^1/_2$ Wochen alten Kind, das mit äußeren männlichen Geschlechtsorganen als Junge getauft war. Der Junge starb an Gastroenteritis. Bei der Sektion fand man 2 sehr große Nebennieren und eine Marchand'sche Nebenniere im ligamentum latum. Weiter lautet der Sektionsbericht: Hypospadischer Penis, Prostata, normale innere weibliche Geschlechtsteile.

37) Krokiewicz, Virch. Arch. Bd. 146, 1896, S. 525.
38) Fiebiger, Virch. Arch. Bd. 181, 1905, S. 18.

Benda[39] fand bei der Sektion eines zwei Monate alten Kindes, das einen offenen Ductus Botalli hatte, folgende Mißbildung am Geschlechtsapparat: es handelt sich um ein Kind weiblichen Geschlechts mit weiblichen Keimdrüsen und Ableitungswegen, wie Tuben, Uterus und Vagina. Dabei finden sich völlig ausgebildete, äußere, männliche Geschlechtsorgane wie Penis und Prostata. Keine Hypospadie. Die Ovarien sind klein und zurückgeblieben. Keine männlichen Zwischenzellen. Benda bezeichnet diese Mißbildung als Pseudarrhenie (Scheinmännlichkeit). Die Nebennieren sind größer als die Nieren, und zwar bezieht sich diese Hyperplasie ausschließlich auf das Nebennierenrindengewebe.

Eine seltene Mißbildung hat Brutschy[40] veröffentlicht. Es ist der Fall eines 14tägigen Mädchens, dessen Eltern Geschwisterkinder sind und das mit Beckenausgangszange asphyktisch geboren wird. Nach 14 Tagen Exitus letalis. Diagnose: subdurales Haematom? Kongenitale Kreislaufabnormität mit CO_2-Intoxikation? Die Sektion hatte folgendes Ergebnis: Geringer Hydrocephalus internus, Uvula gespalten. 2 Nebenmilzen. Lipoid-hyperplastische Mißbildung der Nebennieren mit Nebennierenabsprengungen. Die Nebennieren sind große höckrige Gebilde. Keine Marksubstanz, aber Kalkablagerungen. In der fibrösen Kapsel der rechten Niere 2 abgesprengte, linsengroße Nebennierenrindenknötchen. Innere Genitalien: Tuben, Uterus und Vagina fehlen. Hoden vorhanden, keine Spermatogenese. Prostata vorhanden. Die äußeren Genitalien sind normal weiblich. Auffallend ist dabei auch, daß die Prostata, die doch zu den äußeren Genitalien gehört, bei sonst normalen, äußeren, weiblichen Genitalien besteht. Brutschy bezeichnet die hier vorliegende Mißbildung als Hypospadiasis peniscrotalis mit beiderseitigem Kryptorchismus.

Zu nennen wäre für diesen Abschnitt schließlich noch der 2. Fall von Scabell[41] und der von Krabbe[42] mitgeteilte Sektionsbericht eines Neugeborenen mit großen Labien und Clitoris, rechts kleinem Testis mit Inseln von Nebennierengewebe bei linksseitigem großem Nebennierenrindentumor.

1b) Fälle von iso- oder heterosexueller Frühreife. Die allge-

39) Benda, Berl. Klin. Wochenschrift, 1914, S. 66.
40) Brutschy, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24, S. 203.
41) Scabell, Dtsche. Ztschr. f. Chir. Bd. 185, S. 1 ff.
42) Krabbe, Hospitalstidende Jg. 67, 1924, S. 561—569.

meinen Symptome sind schon oben erwähnt. Wichtig ist, daß diese Pat. zuerst eine scheinbar normale Entwicklung durchmachen und später erst abnorme Erscheinungen zeigen, die sich einmal auf das Geschlecht und zum andern auf das Alter beziehen.

Mathias[43] teilt zu diesem Abschnitt einen genauer durchforschten Fall mit. Es handelt sich um die Sektion einer 18jährigen Pat. Mit 2 Jahren 121 cm groß, Epiphysen teilweise verknöchert, Muskulatur kräftig, kurze Extremitäten. Seit dem 3. Lebensjahr Entwicklung eines Vollbarts und starker allgemeiner männlicher Behaarung. Brust flach. Aus der infantilen Vagina mehrfach blutige Absonderung. Männlich, tiefe Stimme. Mit 17 Jahren (1919) deutlicher Tumor im Bauch, der rasch wächst. 1920 Operation, Exitus. Der Tumor wird als corticales Hypernephrom bezeichnet. Sektionsprotokoll: Gedrungene Gliedmaßen, Isodaktylie, kräftige Muskulatur, männliche Behaarung des gesamten Körpers. Lange Clitoris mit ausgebildeter Vorhaut, Vagina eng, Urethra lang, Uterus infantil mit langer Cervix. Keine Prostata. Kehlkopf größer als normal. Ovarium fast klimakterisch. Primordialfollikel in halbreifem oder unreifem Zustand. Einige ausgebildete Graaf'sche Follikel.

Dies ist ein Beispiel für den männlichen Typ der Pubertas praecox.

Ogston[44] berichtet derartige Erscheinungen, die er an 2 Schwestern beobachtet hat. Bei beiden bestanden bei Vergrößerung der Nebennieren Zeichen von Pubertas praecox und Heterosexualität.

Ein weiterer Fall ist von Schneider[45] veröffentlicht, der bei einem $3^1/_4$ Jahre alten Mädchen einen malignen Nebennierentumor mit Lungenmetastasen beobachtete, verbunden mit abnormer vorzeitiger Entwicklung des Genitales (abnorme Behaarung). Es bestanden auch heterosexuelle Zeichen: Clitorishypertrophie, hypospadische Rinne, leichter Schnurrbart, fehlende Entwicklung der Mamma. Die Entwicklung der inneren Genitalien ist gegenüber der der Aeußeren etwas zurückgeblieben. Das Ovarium zeigt reifende und auch in Rückbildung begriffene Follikel.

---

43) Mathias, Virch. Arch. Bd. 236, S. 446–469.

44) Ogston, zit. nach Diesing: „Ein Fall von malignem Hypernephrom mit Entwicklungsstörungen im Genitalapparat". Inaug. Dissert. Göttingen 1918.

45) Schneider, Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 19. Tagung, Göttingen 1923.

Weitere Fälle dieser Art bei weiblichen Patienten berichten noch Scabell[46], Asch[47], Fraenkel[48], Sachs[49] und andere.

Aber nicht nur bei weiblichen Individuen finden wir die Erscheinungen der Pubertas praecox und Heterosexualität, sondern auch bei Knaben, wie einige folgende Fälle beweisen werden.

Der erste stammt von Linser[50]: Pat. klagte zuerst über Kopfschmerzen und Schmerzen in der linken Bauchseite. Dort wurde ein großer Tumor palpiert. Es handelt sich um einen $5^1/_2$jährigen Knaben. Penis 8—9 cm lang, bei Erektionen 12—14 cm lang. Praeputium wenig, Glans relativ groß entwickelt. Mons veneris mit gekräuseltem Haar stark besetzt, ebenso das Scrotum. Hoden beiderseits über Taubeneigröße. Prostata gut fühlbar.

Auch der Fall Ismail[51] gehört hierher: Ein 4jähriger Knabe mit einer malignen Geschwulst der Nebenniere. Seit dem 3. Jahre abnormes Wachstum des Genitale, Erektionen und abnorme Körperbehaarung.

Aus neuester Zeit rührt ein Fall von L. P. Player und H. Lisser.[52] Ein 4jähriger Knabe hatte den Knochenbau eines 11—12jährigen und vollkommen entwickelte Geschlechtsteile, reichliche Schamhaare, Achselhaare und Anflug von Schnurrbart. Häufige Erektionen und nächtliche Pollutionen. Prostata von der Größe eines Erwachsenen, das Exprimat enthält lebende Spermatozoen. Nach Entfernung eines apfelgroßen Tumors der linken Nebenniere, der aus rasch wachsenden Riesenzellen bestand, ging die Behaarung zurück, der Knabe wurde kindlicher, und die Erektionen und Pollutionen hörten auf.

Der Autor gibt noch Literatur über acht ähnliche Fälle an.

Zu 2): In diese Gruppe gehören die Fälle von Patienten im Reifungs- und Erwachsenenalter.

a) Weibliche Pseudohermaphroditen, die seit Geburt für männlich gehalten wurden.

P. Fraenkel[53] teilt einen Fall von einer 41jährigen Frau mit.

46) Scabell, Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 185, S. 1 ff.
47) Asch, Berl. klin. Wochenschr. 1921. I, S. 38.
48) Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1922, I, S. 909.
49) Sachs, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, 1924.
50) Linser, Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 37, S. 282.
51) Ismail, zit. nach Mulzer und Schmalfuß, München. med. Wochenschr. 1933, I, S. 577 ff.
52) Player u. Lisser, Ztschr. f. Urol. 1934.
53) Fraenkel, Virch. Arch. Bd. 214, 1915, S. 378 ff.

In der Familie der Frau sind schon einige geschlechtliche Mißbildungen vorgekommen. Größe 146 cm. Schon seit der Pubertätszeit war Patientin abweichend gebaut, sie nahm männliche Formen an. Abnorme Behaarung, Bart, große, 4 cm lange Clitoris, Glans. Es war kein Brustdrüsengewebe entwickelt, Genitalbehaarung männlich. Scheide ohne Hymen, rudimentärer Uterus, keine Tuben, keine Prostata. Im Ovarium corpora candicantia, vereinzelte Primärfollikel. Enorme Vergrößerung der Nebennieren nud zwar Wucherung der Rindensubstanz, Hypoplasie des Marks.

Fiebiger[54] hat zwei derartige Fälle: 1. Fall: 58jähriger, 143 cm großer Zimmergeselle. Zart gebaut. Extremitäten feminin, Becken etwas breit. Jedoch Gesamthabitus männlich. Schnurr- und Bakkenbart. Mammae andeutungsweise weiblich. Aeußere Genitalien wie bei 13—14jährigem Knaben. Hypoplastischer Penis, leichte Hypospadie. Scrotum atrophisch, Testes fehlen. Prostata vorhanden. Innere Geschlechtsteile normal weiblich. In den Ovarien kleine Follikel und auch keine Zeichen von früheren Reifungsvorgängen. Beide Nebennieren sind sehr groß.

2. Fall: Es handelt sich um einen 47jährigen Gartenaufseher, der sich für männlich gehalten hat. Drei Kinder seiner Frau stammen nicht von ihm. Größe 151 cm. Dünner Vollbart, Schamhaare auf den Mons veneris beschränkt. Mammae nicht entwickelt. Aeußere Geschlechtsteile männlich. Hypospadie. Schwach entwikkeltes Scrotum, keine Testes zu fühlen. Prostata. Normale innere weibliche Genitalien. Die Eierstöcke entsprechen denen alter Frauen. Starke Vergrößerung beider Nebennieren.

Aehnliche Fälle sind von de Crecchio[55], Stahr[56] und anderen mitgeteilt.

Aber auch hier haben wir nicht nur eine Maskulinisierung — also einen Pseudohermaphroditismus femininus — sondern auch einen Pseudohermaphroditismus masculinus.

Als Beispiel dafür der Fall Lenz[57]: 21jähriger Patient mit der seelischen Einstellung einer Frau und rein weiblichen Merkmalen. Achselhöhlen- und Schambehaarung spärlich und uncharakteristisch, große und kleine Schamlippen wenig hypoplastisch. Gemeinsame Urogenitalrinne, 2 cm lange Scheide, Uterus und Tuben stark rudi-

54) Fiebiger, Virch. Arch. Bd. 181, 1905, S. 2 u. 9.
55) de Crecchio, zit. nach Schmidt, Virch. Arch. Bd. 251, 1924, S. 38.
56) Stahr, Münch. med. Wochenschr. 1923, I, S. 515ff.
57) Lenz, Klin. Wochenschr. 1933, II, S. 1670.

mentär, solide. Wenig unternormal große, weit differenzierte Hoden ohne Spermatogenese mit charakteristischen Zwischenzellen. Rechter Hoden im Leistenkanal, linker im kleinen Becken. In der verdickten Albuginea des linken Hodens Zwischenpolster. Fibröse Nebenhoden. In der linken Nebenniere ein Rindenadenom. Die Hypophyse zeigt ganz vereinzelt basophile Epithelien.

2b) Als letztes kommen die Fälle, die gegen die früheren in dem Erscheinungsbild eine Ausnahmestellung einnehmen.

Aber gerade Fälle dieser Art sind in den letzten Jahren in der Literatur häufig beschrieben worden, zum Beispiel die Fälle von Löser und Israel (Schwestern)[58], Goldschwend[59], Schlüter,[60], Winkel[61], Thumin[62], Bortz[63], d'Accini[64] und anderen.

In diese letzte Abteilung gehört auch ein Fall, der in der Marburger chirurgischen Universitätsklinik (Leiter Prof. Dr. R. Klapp) beobachtet wurde.

Es handelt sich um eine 33jährige Frau, deren Krankengeschichte folgende ist: Pat. wurde am 8. 12. 33 aufgenommen.

Familienanamnese: Keine Besonderheiten. Insbesondere sind weder in der väterlichen noch in der mütterlichen Familie Verwandtenehen vorgekommen. Von Mißbildungen oder Fehlgeburten in der Familie weiß Pat. nicht.

Frühere Erkrankungen: Als Kind Chlorose. Mit 17 Jahren Menarche. Periode von Anfang an unregelmäßig, jedoch sonst beschwerdefrei. Mit 18 Jahren trat die Periode nur alle halbe Jahre auf von 1—2tägiger Dauer mit starken Wallungen nach dem Kopf hin. Seit ungefähr 1920 spürt Pat. dauernd ziehende Schmerzen im Rücken. Der damals Pat. behandelnde Arzt nahm eine Kürzung der Mutterbänder vor, seitdem haben die Schmerzen im Rücken nachgelassen. Mit 25 Jahren heiratete Pat. und gebar im ersten Jahr ihrer Ehe ein Mädchen. Die Libido der Pat. war immer sehr schwach. Ihr Körpergewicht war bis zur Verheiratung normal, dann jedoch nahm sie um etwa 20 Pfund zu. Nach der Geburt des Kindes blieb die Periode vollkommen aus, stattdessen traten in halbjährigen Abständen kolikartige Schmerzen im Unterbauch auf.

58) Löser u. Israel, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 13, 1923, S. 75.
59) Goldschwend, Prager med. Wochenschr. 1910, Nr. 37, S. 455 u. 568.
60) Schlüter, A., „Eine primäre, hypernephroide Geschwulst der linken Nebenniere mit Lebermetastasen, Aplasie der re. Nn. u. innersekret. Störungen." Inaug. Dissert. Münster 1930.
61) Winkel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 159, 1928.
62) Thumin, Berl. klin. Wochenschr. 1909, I, S. 103.
63) Bortz, Arch. f. Gynäkol. Bd. 88, S. 445.
64) D'Accini, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 36, 1933, S. 168.

Jetzige Erkrankung: Seit 1/2 Jahre hat Pat. Schmerzen im linken Oberbauch und in der Nierengegend. Die Schmerzen strahlen in den Unterleib aus. Der Urin war meist klar, nur an den Tagen, an denen die Schmerzen an Heftigkeit und Stärke zunahmen, war der Urin trüb und beim Stehenlassen bildete sich ein gelblich-weißer Bodensatz. Seit ungefähr 14 Tagen stellten sich stärker ziehende Schmerzen im linken Oberbauch ein, die bis in das Schulterblatt ausstrahlten und ständig anhielten. Gleichzeitig fiel der Pat. eine Schwellung im linken Oberbauch auf, und Pat. glaubt, daß die Anschwellung in den letzten Tagen an Größe zugenommen hat. Die ziehenden Schmerzen nach der Blase hin bleiben unverändert, beim Urinlassen keine Beschwerden. Pat. hat seit 8 Jahren keine Periode mehr gehabt und auch keine Schmerzen zur Zeit der fälligen Periode. Die Libido zu ihrem Mann hat mehr und mehr nachgelassen. Pat. gibt zu, Männerkräfte gehabt zu haben. Sie konnte 2 Zentner tragen. Eine abnorme Verfärbung der Haut hat Pat. nicht bemerkt. Kein Fieber, kein Erbrechen. Keine Krämpfe. Ab und zu hat Pat. Durchfall gehabt. Die Augen sind nicht besonders hervorgetreten. Pat. suchte am 5. 12. 33 wegen der Schmerzen und der Anschwellung im linken Oberbauch einen Arzt auf, der Pat. am 8. 12. in die Klinik einwies.

Allgemeinbefund: Mittelgroße, kräftig gebaute Frau in gutem Ernährungszustand. Auffallend starke Behaarung an den Unterarmen und Unterschenkeln, Schnurr- und Backenbart, virile Genitalbehaarung und einzelne Haare an den Brustwarzen. Geringe Fettpolster an den Armen und Beinen im Gegensatz zu dem sonst gut ausgebildeten Fettpolster des übrigen Körpers, besonders Brust und Bauch (pyknischer Habitus).

Mund und Rachen o. B.
Brustkorb normal. Mammae pendulae.
Lungen und Herz o. B.
Nervensystem o. B.
Extremitäten o. B.

Lokalbefund: Leib weich, ziemlich starkes Fettpolster. Im linken Oberbauch fällt gegenüber rechts eine flache Vorwölbung auf, die bei der Betastung etwa kindskopfgroß zu sein scheint, seitlich etwa 2 Querfinger über die Mittellinie hinausragt, nach unten etwa 1 Querfinger unterhalb des Nabels, nach oben hin nicht abzugrenzen ist. Sie reicht unter den linken Rippenbogen. Die Oberfläche der Geschwulst ist glatt. Bei der Umfassung von vorn nach hinten etwas verschieblich und druckschmerzhaft. Die Leber ist nicht vergrößert. Rechte Nierengegend nicht druckempfindlich. Unterleib frei, deutliche Striae. Nirgends vergrößerte Lymphdrüsen tastbar.

8. 12. Blasenurin makroskopisch klar.

Zytoskopie: Blase o. B.

Ureterenkatheterismus beiderseits unbehindert, läßt sich aber links nicht so weit wie rechts einführen.

Ureterurin beiderseits o. B.

9. 12. Nierenübersichtsaufnahme: Starke Verschattung der linken Flanke mit scharfer bogenförmiger Begrenzung nach unten.

Pyelographie: Rechtes Nierenbecken etwas tiefstehend, linkes Nierenbecken sehr tiefstehend. Knick im Ureterverlauf. Beide Nierenbecken sind sonst anatomisch nicht verändert.

12. 12. 33.

Operation in Aethernarkose: (Prof. Klapp).

Linksseitiger gerader Flankenschnitt. Nach Durchtrennung der Lumbalmuskulatur stößt man zuerst auf die Niere, die normales Aussehen zeigt. Sie wird etwas luxiert und nach unten gedrängt. Man fühlt darüber den großen Tumor. Dieser wird stumpf mit der Hand von dem umgebenden Gewebe ausgelöst, welches keine allzu großen Schwierigkeiten macht. Es kommt dabei jedoch seitlich zur Eröffnung des Peritoneums, das sofort wieder mit Catgut vernäht wird. Schließlich gelingt es nach allseitiger Lösung den über kindskopfgroßen Tumor vor den Schnitt zu bringen. Ein kleiner Stil, der scheinbar größere Gefäße führt, wird schichtweise doppelt mit Catgut unterbunden und durchtrennt. Die Höhle, in der der Tumor saß, ist stellenweise von einer 2—3 mm dicken Kapselmembran ausgekleidet. Die mäßige Blutung aus dem Wundbett wird sorgfältig gestillt. Einlegen eines Gummirohrs in das Wundbett, schichtweise Naht der Lumbalmuskulatur, Subkutan- und Hautnaht.

Der Tumor ist über kindskopfgroß, seine Oberfläche ist ziemlich glatt mit einzelnen kleinen Höckern von grau-rötlicher Farbe.

Da der Puls nach der Operation ziemlich schnell und schlecht ist, wird eine intravenöse Traubenzuckerinfusion gemacht. 3 mal 1 ccm Kampfer und 3 mal 1 ccm Kardiazol.

13. 12. Der Kreislauf ist außerordentlich schlecht. Puls kaum tastbar. 1/4 mg Strophantin intravenös.

14. 12. Allgemeinbefinden mäßig. Kreislauf unverändert. Weitere Strophantinbehandlung: 2 mal 0,25 mg Strophantin intravenös. Die Infusion läuft noch. Stuhl- und Windabgang. Leib etwas aufgetrieben.

16. 12. Gegen Abend ziemlich schlechtes Befinden. Pat. klagt über Schmerzen im Leib und Druckgefühl. Puls dünn und schnell. Temperatur 39,8 Grad. 1/4 ccm Suprarenin intravenös. Abnahme der Infusion. 1 ccm Hypophysin.

17. 12. Zustand gering gebessert. Nochmals 0,4 mg Strophantin intravenös.

18. 12. Wunde nicht gut. Frischer Verband.

19. 12. Zustand seit 2 Tagen besser. Temperatur abgefallen, Puls kräftiger und langsam: Pat. braucht täglich Glycerinspritze.

23. 12. Nachmittags plötzlicher Verfall der Kräfte. Kleiner, sehr frequenter, fadenförmiger Puls. Röchelnde Atmung. Da die Pat. außerdem einen sehr ausgetrockneten Eindruck macht, wird eine Dauertropfinfusion angelegt. (Traubenzucker mit Suprareninzusatz).

24. 12. Nachdem $2^1/_2$ L. infundiert sind, wird die Dauertropfinfusion wieder abgenommen, da die Vene thrombosiert ist. Pat. hat sich wieder ganz gut erholt. Wesentlich besserer Gesamteindruck und besserer Hautturgor.

27. 12. Immer noch sehr starke Sekretion aus der Drainagewunde. Unterhalb dieser ist ein Furunkel entstanden, der spontan perforiert ist und aus dem sich bräunlicher, dünner Eiter entleert. Temperatur und Puls fallen langsam ab.

30. 12. Weitere Besserung im Gesamtstatus und subjektiven Befinden.

3. 1. 34. Puls und Temperatur klingen ab. Deutliche Besserung des Allgemeinbefindens.

6. 1. Wunde sondert noch wenig eitriges Sekret ab. Wundumgebung in Ordnung.

12. 1. Die Wunde ist bis auf eine kleine Stelle am hinteren Ende geschlossen. Aus der offenen Stelle entleert sich noch wenig dünnes Sekret. Pat. ist im ganzen noch ziemlich schlapp, wird ab heute aus dem Bett in einen Lehnstuhl gesetzt. Der Puls ist immer noch etwas wechselnd beschleunigt. Veränderungen im Aussehen der Pat. sind bisher nicht merklich aufgetreten.

20. 1. Pat. hat sich langsam etwas erholt im allgemeinen Kräftezustand. Sie hat eine leichte Bronchitis und infolgedessen auch geringe Temperatursteigerung. Eine Lungenübersichtaufnahme am 16. 1. ergab keinen Befund.

23. 1. Pat. darf ab heute laufen.

28. 1. Die Wunde ist fest geschlossen, die Narbe in Ordnung.

1. 2. Pat. wird heute mit Schonungsvorschriften entlassen. Der allgemeine Kräftezustand hat sich in den letzten 14 Tagen gut gebessert. Pat. macht aber trotzdem noch einen ziemlich angegriffenen Eindruck. Sie hat gegenüber vor der Operation 7 kg abgenommen. Die Temperatur ist seit 8 Tagen völlig normal, es besteht kaum noch Auswurf. Die Pulskurve liegt noch ständig über 100. Der Puls ist labil und noch etwas schwach. Die Barthaare der Pat. sind zum Teil ausgefallen, zum Teil hat sie Pat. auch mit der Schere entfernt.

Befund des Tumors:

(Prof. Schneider, Pathol. Institut, Darmstadt).

Es liegt ein etwa kindskopfgroßer Tumor vor. Er zeigt ein sehr buntes Bild, außen sieht man eine derbe Bindegewebskapsel,

von der Streifen in den Tumor einziehen und ihn in mehr oder minder scharf begrenzte Knoten zerlegen. Die einzelnen Knoten sind solid, markig, bald grau-gelb, bald hämorrhagisch, nekrotisch dunkelrot oder mehr gelblich verfettet, bald sieht man wieder graue galleartig, ödematöse Erweichungen. Es werden große Uebersichtsschnitte nach dem Christeller Verfahren angefertigt.

Mikroskopisch: sieht man gut erhaltene, dunkelgefärbte Tumorpartien in grobnesterförmiger Anordnung, dazwischen mehr oder minder vollkommene Nekrosen, in denen oft noch Tumorreste mantelförmig um die Gefäße erhalten geblieben sind. Daneben finden sich auch Blutungen, ferner öfter kavernöse Erweiterungen der zahlreichen Kapillaren und Blutgefäße. Zwischendurch ziehen oft Bindegewebssepten, die meist Blutpigmentablagerungen führen. Sonstige ortsfremde Gewebsbestandteile wie Knorpel oder Knochen sind nicht nachzuweisen. Die Tumornester haben einen dichten solid-trabekulären Bau, die Balken sind ziemlich breit, vielschichtig, rein zellulär. Dazwischen verlaufen zarte, gefäßführende Bindegewebszüge. Die Zellen in den Balken sind polymorphrundlich bis polyedrisch von unterschiedlicher Größe. Häufig ist das Protoplasma etwas verfettet, aber nicht so stark wie man es bei ähnlichen Nierentumoren findet. Stärker ist die Verfettung in der Nekrose. Besonders die Kerne sind außerordentlich verwildert, im allgemeinen groß-rundlich, chromatinreich, gut strukturiert. Daneben kommen unregelmäßig vergrößerte, lappige Riesenkerne und mehrkernige Zellen vor. Mitosen sind in großer Zahl vorhanden.

Diagnose: Es handelt sich um einen Nebennierenrindentumor von epithelialem Bau mit starker Zell- und Kernverwilderung, reichlicher Wucherung und ausgedehnten Nekrosen. Er ist deshalb als Nebennierenrindenkarcinom aufzufassen.

Nachuntersuchung 23. 5. 34:

Nach der Rückkehr nach Hause hat Pat. noch 5 Wochen gelegen. Dann ist sie aufgestanden und hat leichte Hausarbeit getan.

Als Pat. 8 Tage zu Hause war, bekam sie eine Mittelohrentzündung. Offenbar trat eine Spontanperforation ein, es ging viel Eiter ab. Der Arzt verschrieb Pat. Wärme und Tropfen. Die Entzündung heilte bald aus.

Pat. konnte bisher keine schwere Arbeit tun, z. B. keine schweren Töpfe heben oder Eimer tragen. Sie bekam dann Atemnot und „Herznot".

Pat. hat zu Hause wieder alles gegessen. Sie hat keinen Husten mehr. Seit der Operation hat Pat. ungefähr 10 Kilo zugenommen. Die Operationswunde ist reizlos verheilt, es besteht nirgends mehr Druckschmerz. Pat. klagt darüber, daß abends die Füße geschwollen seien, und sie nicht recht laufen könne.

4 Wochen nach Rückkunft sei zum ersten Mal die Periode wieder aufgetreten. Die Periode ist zuerst schwach und schmerzhaft gewesen, dann aber war sie ohne Beschwerden und hatte normale Stärke. Die Periode ist bisher 3 mal 4—5 Tage lang aufgetreten. Es hat in der letzten Zeit wieder Geschlechtsverkehr stattgefunden. Das Barthaar und die Haare an Armen und Beinen sind ausgefallen. Die Genitalbehaarung ist völlig weiblich. Der Urin war immer klar, die Schmerzen im Schulterblatt sind verschwunden.

Am 20. 11. 1934 wurde Pat. von ihrem Hausarzt in die Marburger Universitätsfrauenklinik geschickt. Sie solle dort untersucht werden wegen starker Beschwerden in der linken Seite bei Gravidität.

Es wurde dort folgender Befund erhoben: Letzte normale Menstruation: Ende Juni 34.

1. Kindsbewegungen: 21. 11. 34.

Letzter Geschlechtsverkehr: 15. 11. 34.

Haut frisch, Haare blond. 29 cm lange, harte, in Nabelhöhe laufende Narbe. 16 cm vom Nabel bis 8 cm von der Wirbelsäule.

Innere Organe o. B.

Brustdrüsen: groß, hängend, Drüsen- u. Fettreichtum gut. Warzenhöfe und Warzen pigmentiert, faßbar.

Bauchwand: linea fusca schwach pigmentiert, Fettreichtum und Muskulatur gut, Rectus-Diastase 2 Querfinger, keine Oedeme.

Gebärmutter: Fundusstand 3 Querfinger unterhalb des Nabels, Form längsoval, Lage median. Bei der äußeren Untersuchung ist wegen der Kleinheit der Frucht nichts feststellbar.

Pat. äußert bei der inneren Untersuchung so starke Schmerzen, daß kein genauer Befund erhoben werden kann.

Diagnose: Graviditas Mens IV—V.

Sowohl von der Frauenklinik, wie von den Internisten wie auch von der chirurgischen Klinik wird eine Indikation zur Unterbrechung der Schwangerschaft nicht für gegeben erachtet.

In der chirurgischen Klinik, der die Pat. zur Begutachtung überwiesen wird, wird folgender Befund erhoben:

Zunächst fällt auf, daß die Pat. einen ganz anderen Habitus hat und sich in einer ganz anderen psychischen Stimmungslage befindet, als damals. Auch ihre Züge sind wesentlich weiblicher als wir sie zuletzt kannten. Oertlich finde ich im Bereich der Narbe nichts Besonderes, jedenfalls kein Recidiv.

Von dem Hausarzt der Pat. wurde später die Mitteilung gemacht, daß die Pat. am 4. 4. 1935 spontan entbunden hat. Das Kind (männlich) wog 4750 g und war 57 cm groß.

Dieser Fall ist also nach der Einteilung von Schmidt[65] unter die Abteilung 2b) zu rechnen. Bei der Frau, die früher völlig normal war, entwickelte sich innerhalb eines halben Jahres eine Geschwulst im Bauch, die starke Beschwerden machte, nachdem schon vor 8 Jahren die Periode ausgesetzt hatte. Wahrscheinlich hat damals die Entstehung der Nebennierenrindengeschwulst begonnen.

Sehr mannigfach sind nun die Erklärungen, die im Laufe der Jahre darüber gegeben sind, wie es möglich ist, daß eine solche Nebennierenrindengeschwulst derartige tiefe Einwirkungen auf die Geschlechtsorgane haben kann.

Wie aus der Literatur bekannt ist, braucht nicht jeder Nebennierenrindentumor Einflüsse auf die Geschlechtssphäre auszuüben. So zum Beispiel beschreibt Debarge[66] einen Fall, wo er bei der Sektion eines 90jährigen Mannes eine Nebennierenrindengeschwulst fand, ohne daß Pat. die dafür typischen Krankheitserscheinungen gezeigt hatte.

Es erhebt sich dabei gleich die Frage nach der Lebensnotwendigkeit der Nebenniere. Wandelt sie sich in einen Tumor um, so müßte man ja eigentlich annehmen, daß sie keine Funktion mehr hat. Nun ist aber bekannt, daß Geschwülste der inkretorischen Organe die ursprüngliche Funktion der Organe übernehmen können. Ein Beispiel hierfür ist der Fall, den Arnold, Körner und Mathias[67] mitgeteilt haben: Es ist ein 6jähriges Mädchen, bei dem Mischung von Frühreife mit Merkmalen der Heterosexualität bestanden. Bei dem Mädchen wurde eine Nebennierengeschwulst entfernt, worauf sich die Veränderungen zurückbildeten. Nach $1^1/_2$ Jahren traten Metastasen der Geschwulst in den retroperitonealen Lymphdrüsen auf und gleichzeitig damit erneut männliche Merkmale wie Bartwuchs und Vergrößerung der Clitoris.

Es ist dies derselbe Vorgang, wie ihn v. Eiselsberg[68] für die Schilddrüse beschrieben hat.

Bei den Nebennieren ist es auch noch nicht mal sicher, ob ihre Geschwülste die ursprüngliche Funktion übernehmen müssen, da das Vorkommen von akzessorischen Nebennieren sehr häufig ist,

65) Schmidt, Virch. Arch., Bd. 251, S. 23ff.
66) Debarge, Ztschr. f. Urol., Bd. 28, 1929, S. 292.
67) Mathias, Virch. Arch., Bd. 236, S. 446—469.
68) v. Eiselsberg, Arch. f. klin. Chir., Bd. 48, S. 489.

und es ja viel eher denkbar ist, daß diese in dem Fall des Ausfalls des Hauptorgans dessen Funktion übernehmen.

Unbestritten ist ja aber wohl, daß die Mehrzahl der Nebennierenrindengeschwülste Einwirkungen auf die Geschlechtssphäre ausüben.

Goldschwend[69], der einen dem oben beschriebenen ähnlichen Fall mitteilt, nimmt an, daß infolge des Tumors die Nebennierenrinde stärker sezerniert und dadurch die Ovarialfunktion unterdrückt. Läßt die Stärke der Ovarialsekretion nach, so können sich nach Ansicht des Verfassers die in der Anlage vorhandenen, aber durch das Ovar unterdrückten, sekundären, männlichen Geschlechtsmerkmale bis zu einem mehr oder minder starken Grad entwickeln. Goldschwend gibt auch noch ausführliche Angaben über Diagnose und Differentialdiagnose.

Bittorf[70] läßt es dahingestellt, ob die Störung im Geschlechtsapparat oder die Entwicklung des Tumors der Nebennierenrinde das Primäre ist. Er hält es für möglich, daß eine gleichzeitige minderwertige Anlage von Nebennieren und Keimdrüsen besteht, die einerseits zur Nebennierengeschwulst, andererseits zur Atrophie der Keimdrüsen führt. Die gleichzeitige Bildungsanomalie wäre bei der nahe beieinander liegenden Entstehungsstätte beider Organe denkbar. Gegen einen solchen Zufall der gleichzeitigen Mißbildung spricht aber das häufige Vorkommen.

Eine Sekretwirkung der Tumoren hält Asch[71] für wahrscheinlich. Ob aber diese noch unbekannten Sekrete direkt auf die Erfolgsorgane wirken oder erst über andere endokrine Drüsen, stellt er zur Erörterung. Es steht ja zweifellos fest, daß jede Tätigkeit einer endokrinen Drüse in den andern endokrinen Organen irgendwelche Reaktionen hervorruft.

Es sind viele Geschwülste der Nebennieren ohne Einwirkung auf die Geschlechtsorgane beobachtet worden. Das bringt L. Fraenkel[72] zu dem Schluß, daß es zwei Arten von Nebennierengeschwülsten geben muß, nämlich solche, die männliche Eigenschaften und solche, die weibliche Eigenschaften hervorrufen können. Entsteht der vermännlichende Tumor bei dem Mann, so resultiert keine Geschlechtsveränderung und umgekehrt bei der Frau. Also nur wenn

69) Goldschwend, Prager med. Wochenschr. 1910, Nr. 37, S. 455 u. 468.
70) Bittorf, Berl. Klin. Wochenschr. 1919, II, S. 776.
71) Asch, Berl. Klin. Wochenschr. 1921, I, S. 38.
72) L. Fraenkel, zit. nach Asch, Berl. klin. Wchschr. 1921, I, S. 38 ff.

das Geschlecht des Pat. und die geschlechtlichen Eigenschaften des Tumors verschieden sind, wird eine Geschlechtsumstimmung bewirkt.

Diese Erklärung erscheint aber doch sehr unwahrscheinlich, vor allem, da man nie — auch histologisch nie — einen Unterschied zwischen Nebennierentumoren mit und ohne morphogenetische Wirkungen gefunden hat.

Sehr eingehend hat sich Mathias[73] mit dem Problem beschäftigt. Er hält die Nebennierengeschwulst nicht für das Primäre, sondern primär ist eine Anomalie der Keimanlage, durch welche das Zellenmaterial für spätere Geschwulstbildung geliefert wird. Dies glaubt Mathias auch aus dem einige Male beobachteten familiären Auftreten von Nebennierengeschwülsten mit Einwirkungen auf den Geschlechtsapparat schließen zu dürfen.

In der Literatur sind einige Fälle beschrieben worden, bei denen Nebennierenrindentumor mit Einwirkungen auf den Geschlechtsapparat bei Schwestern vorgekommen sind. So zum Beispiel die Fälle von Löser und Israel[74], Ogston[75] und P. Fraenkel und Küstner.[76]

Mathias glaubt, daß sowohl einfache Hyperplasien wie Adenome wie auch maligne Geschwülste der Nebennierenrinde unbekannte Funktionen der Nebennierenrinde aufnehmen und auch übertreiben können. Die Nebennierenrinde steht ja entwicklungsgeschichtlich dem Keimdrüsenepithel sehr nahe und hat Beziehungen zu ihm, die sowohl synergistisch wie antagonistisch sein können. Diese Beziehungen nehmen eben die Vergrößerungen der Nebennierenrinde oben beschriebener Art auf und können sie übertreiben. Diese Uebertreibung bedeutet also ein Zuviel an endokriner Wirkung der Nebennierenrinde. Dadurch entstehen pluriglanduläre Wirkungen und als die Folge dieser morphologische Veränderungen. Also nach Ansicht von Mathias muß die Nebennierenrinde wachstumsregelnde Einflüsse haben.

Mathias erwähnt aber keine Fälle von Virilisierung von Frauen und gibt hierfür keine Erklärung.

---

73) Mathias, Virch. Arch., Bd. 236, S. 446–469.
74) Löser u. Israel, Münch. med. Wchschr. 1922, I, 874.
75) Ogston, zit. nach Diesing, „Ein Fall von malignem Hypernephrom mit Entwicklungsstörungen im Genitalapparat". Inaug.-Dissert. Göttingen 1918.
76) Fraenkel u. Küstner, zit. n. Mathias, Virch. Arch. 236, S. 446 u. 469.

Als wesentlich pathogenetisches Moment bezeichnet Scabell[77] die von ihm bei diesen Erscheinungsformen häufig beobachtete Hypoplasie des Markes. Die Wirkung des hypoplastischen Nebennierenrindengewebes auf die Sexualsphäre erklärt er auch durch die nahen entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zwischen Keimdrüse und Nebenniere. Die in vielen Fällen vorkommende Geschlechtsumwandlung ist folgendermaßen verständlich: in frühen Entwicklungsstadien ist der Mensch asexuell, d. h. er hat die Potenzen beider Geschlechter. Bei der geschlechtlichen Differenzierung werden die einen unterdrückt. Zeigt die Hyperplasie der Nebennierenrinde oder der Tumor geschlechtsbestimmende Eigenschaften, die die Rinde von Anfang an gehabt haben muß, die aber durch die Vermehrung des Rindengewebes in stärkere Tätigkeit gesetzt worden ist, so bestehen diese in einer Aktivierung der infolge der Geschlechtsdifferenzierung unterdrückten Potenzen. Eine Erklärung für die Pubertas praecox ist auf diese Weise aber nicht möglich.

Im Gegensatz zu Mathias sagt Schmidt[78], daß bei Fällen mit Pseudohermaphroditismus externus und Nebennierenrindenhyperplasie (Einteilung nach Schmidt Fälle 1a) und 2a)) eine gleichgeordnete Mißbildung vorliegt, erklärt durch die nahen entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zwischen Nebenniere und Geschlechtsorganen. Bei iso- oder heterosexueller Frühreife nimmt Schmidt einen ursächlichen Einfluß des Nebennierenrindentumors auf den Eintritt der Frühreife an. Hier haben die Geschwulstzellen die physiologische Funktion der Nebennierenrindenzellen übernommen. Die Andersgeschlechtlichkeit ist eine durch Keimabweichung bedingte Entwicklungsstörung, die keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Nebennierenneubildung hat, sondern höchstens Gleichordnung. Nur die Frühe der Ausbildung der in der Keimanlage bedingten Heterosexualität unterliegt dem Einfluß des Tumors. Bei allen Fällen besteht eine Atrophie des Ovariums, was Schmidt für sehr wesentlich hält.

Die Ursache für die Veränderungen in der Genitalsphäre bei Nebennierenrindenvergrößerung sucht van Dam[79] in der vermehrten Sekretion. Er erklärt die so oft vorkommende Vermännlichung bei Frauen so, daß er den Hauptwert bei der Vermännlichung auf

77) Scabell, Dtsch. Ztschr. f. Chir., Bd. 185, S. 1ff.
78) Schmidt, Virch. Arch., Bd. 251, 1924, S. 8ff.
79) van Dam, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 17, 1925, S. 432.

den Hirsutismus, d. h. im wesentlichen auf die abnorme Behaarung, legt. Die Behaarung ist beim Kind am wenigsten, beim Mann am stärksten, die Frau nimmt eine Mittelstellung ein. Durch den Tumor der Nebennierenrinde tritt nun in der Reihe Kind-Weib-Mann eine Verschiebung nach rechts ein.

Dieser Annahme widerspricht aber die Beobachtung von Effeminierung in mehreren Fällen, die ich oben angeführt habe.

Eine recht einleuchtende Erklärung gibt Krabbe.[80] Beim weiblichen Geschlecht Geschwülste der Nebennierenrinde mit Vermännlichung, beim männlichen — nur Kinder — Verstärkung der männlichen Charaktere. Fälle von Effeminierung bei Männern sind Krabbe nicht bekannt. Die Nebenniere entsteht aus dem ventralen Teil des Mesoderms in der Nähe jener Stelle des Coelomepithels, aus der die Keimdrüsen hervorgehen. Der Ursprung der Hoden ist rein testiculär, der der Ovarien bisexuell. Das Ovarium besteht außen aus dem ovariellen Teil, innen aus dem testiculären Teil. Letzterer berührt die Anlage der Nebennierenrinde. Nun kann man sich denken, daß sich in die Nebennierenrinde versprengte Teile des testiculären Anteils des Ovariums zu Tumoren entwickeln und dadurch einen Virilismus hervorrufen. Beim männlichen Geschlecht wären versprengte Teile des Hodens vorhanden, die sich zu Tumoren entwickeln und einen „Hypervirilismus" hervorrufen.

Es fehlt auch hier wieder die Erklärung für die erst später beobachteten Fälle von Effeminierung.

Sachs[81] schließt sich in seiner Arbeit der Ansicht Mathias[82] an.

Falta[83] ist der Ansicht, daß die Nebennierenrinde auch unter ganz normalen Verhältnissen auf die Entwicklung und das Erhaltenbleiben gewisser sekundärer Geschlechtscharaktere einen wesentlichen Einfluß hat, und zwar nimmt er eine spezifische innere Sekretion an, die dann im Falle einer Hypoplasie oder eines Tumors übertrieben tätig sein würde.

Halban[84] und andere behaupten, daß die befruchtete Eizelle geschlechtlich differenziert sei. Die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale sowie die Art der Keimdrüsen sind in der Ei-

80) Krabbe, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 18, 1925, S. 21.
81) Sachs, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 74, 1924.
82) Matthias, Virch. Arch., Bd. 236, S. 446 - 469.
83) Falta, Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 1203.
84) Halban, Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 475; Arch. f. Gynäkol., Bd. 114, S. 1921.

zelle festgelegt. Halban vermutet neben rein männlich und rein weiblich auch hermaphroditisch angelegte Eier. Die Keimdrüsen üben einen protektiven Einfluß auf die vorhandenen Anlagen aus, daher kann es bei unisexuell angelegten Individuen nur zur Frühreife nicht zur Heterosexualität kommen, wie es beim hermaphroditisch angelegten Ei der Fall sein kann.

Strauß[85] dagegen stellt fest, daß jede Körperzelle bisexuell oder sexuell undifferenziert angelegt ist, und es verschieden ist, ob der männliche oder der weibliche Teil überwiegt. Das Entscheidende für die Produktion der sexuellen Eigenart der sekundären Geschlechtsorgane liegt im Erfolgsorgan bzw. in der Größe der primären masculinen oder femininen Valenz. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts erklärt Strauß so, daß er sagt, daß die Frau eine Mittelstellung zwischen Kind und Mann einnimmt, und deshalb bei ihr häufiger heterosexuelle undifferenzierte Valenzen vorkommen, die durch ein angenommenes Hormon aktiviert werden. Es spielen auch Vererbungs- und Konstitutionsfragen eine Rolle, was aus dem Vorkommen dieser Erscheinungsformen bei Schwestern erhellt.

Maranon[86] nimmt zweierlei Art von hormonalen Einflüssen auf die Geschlechtsentwicklung an, und zwar „gonadale" und „extragonadale". Die gonadalen gehen von den Keimdrüsen aus und sind spezifisch. Die extragonadalen können unspezifisch sein, bei männlichem oder weiblichem Geschlecht einen hemmenden oder fördernden Einfluß ausüben oder können auch geschlechtsspezifisch sein. Zu letzteren gehören die, die von der Nebennierenrinde ausgehen und eine Vermännlichung oder Förderung der Männlichkeit bewirken. Entsprechende feminisierende extragonadale Einflüsse sind Verfasser unsicher. Es wird die Männlichkeit für eine abschließende Phase in der Entwicklung der Intersexualität gehalten und dadurch das häufigere Vorkommen der Virilisierung erklärt.

Nicht nur die Virilisierung sondern auch die Effeminierung hat in seiner Erklärung Bauer[87] berücksichtigt. Er nimmt an, daß ähnlich dem Keimdrüsenhormon ein Hormon der Nebennierenrinde fördernd, potenzierend und intensivierend auf die Ausbildung der

85) Stranß, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 2112 u. 2157.
86) Maranon, Ztschr. f. urol. Chir., Bd. 32, 1931, S. 384.
87) Bauer, Dtsch. med. Wochenschr. 1933, I, S. 565.

Geschlechtsmerkmale wirke. Im Gegensatz zum Keimdrüsenhormon bringt dieses die sonst latenten, normal überdeckten, heterosexuellen Geschlechtsmerkmale zur Geltung. Beginnt die Hyperfunktion der Nebennierenrinde schon im Embryonalzustand, so kann das normale Prävalenzverhältnis von F und M zugunsten des latenten Geschlechts derart verschoben werden, daß ein Pseudohermaphroditismus entsteht, d. h. bei normal angelegter Keimdrüse vollzieht sich die später erfolgende Differenzierung des Genitalapparates mehr oder minder zugunsten des andern Geschlechts. Tritt eine Ueberfunktion der Nebennierenrinde erst am voll entwickelten Individuum auf, so kommt es zur reversiblen Geschlechtsumstellung, also zur phänotypischen Auswirkung der latent gebliebenen Geschlechtsanlage.

Daß der voll entwickelte männliche Organismus vom indifferenten Stadium weiter entfernt ist als der weibliche Organismus, bestätigt auch Gudernatsch.[88] Der weibliche Organismus enthält eine Differenzierungsreserve, die unter bestimmten Umständen zur Tätigkeit gebracht werden kann. Dabei wäre es denkbar, daß durch die pathologische Verstärkung der Differenzierungskomponente der Nebennierenrinde und die dadurch bewirkte Verstärkung der Differenzierungskomponente der Keimdrüse ein jugendlicher weiblicher Organismus weitergetrieben wird zum anthropologischen Endstadium, d. h. zum männlichen hin. Dies kann aber nur an den sekundären Geschlechtsmerkmalen geschehen.

Eine jede Geschlechtszelle ist bisexuell angelegt, so sagt Correns[89] in seiner Sexualitätshypothese. Also sie hat geschlechtliche Tendenz zum Männlichen und zum Weiblichen. Eine solche geschlechtliche Tendenz kann sowohl phänotypisch durch Außenfaktoren als genotypisch durch besondere geschlechtsbestimmende Erbanlagen (Gene) aktiviert werden.

In frühen Entwicklungsstadien liegen Nebenniere und Keimdrüse nahe beieinander. Beide stammen vom mesodermalen Coelomepithel ab. Es ist denkbar, daß ein Teil der Keimzellen, die nicht zur Ausbildung gelangt sind — die Keimzelle macht ja zunächst ein indifferentes Stadium durch und entwickelt sich dann entweder zum Hoden oder zum Ovarium —, also entweder männliche oder weib-

88) Gudernatsch, zit. nach M. Hirsch, „Handbuch der inneren Sekretion", Bd. II, 2, S. 1704.

89) Correns, zit. nach M. Hartmann, „Allgemeine Biologie", S. 540.

liche mit in die Anlage der Nebennierenrinde hineinwachsen und hier ruhen. Wenn die Nebennierenrinde nun eines Tages hypertrophiert oder sich aus ihr ein Tumor bildet, kann man sich vorstellen, daß die hier ruhenden, dem endgültigen Geschlecht entgegengesetzten, Keimzellen in Tätigkeit gebracht werden. Dies wird dann einen mehr oder weniger intensiven geschlechtsumkehrenden Einfluß haben. Der Grad der Geschlechtsumwandlung hängt natürlich von dem Alter des Individuums zur Zeit des Eintretens der Hypertrophie oder der Entstehung des Tumors ab.

Pubertas praecox läßt sich auch nach dieser Theorie nicht erklären.

Einen bedeutenden Fortschritt hat die Erforschung der Intersexualität und des Pseudohermaphroditismus gemacht, seitdem sich die Biologen mit diesen Fragen beschäftigt haben. Sie haben natürlich vor den Klinikern, die sich allein auf die Beobachtungen stützen müssen, den großen Vorteil der Möglichkeit des Experimentierens. Da ist vor allem Goldschmidt[30] zu nennen. Goldschmidt konnte durch Kreuzung weit entfernter Rassen des Schmetterlings Lymantria dispar nach Belieben Sprößlinge produzieren, deren Differenzierung in der Richtung eines Geschlechtes begann, die jedoch mit der endgültigen Ausbildung der entgegengesetzten Geschlechtscharaktere endete. Untersuchungen nach dem Mechanismus dieser Umwandlungen brachten ihn zu der Ueberzeugung, daß eine Störung im Geschlechtschromosomenmechanismus die Ursache dieser eigentümlichen Geschlechtsumwandlung sein müsse. Also Goldschmidt stellt als Neues fest, daß ein genotypisch männlich angelegtes Individuum sich nicht unbedingt zu einem phänotypisch ganz männlichen Individuum ausbilden muß. Vielmehr kann es sich unter der Einwirkung sogenannter Geschlechtsfaktoren zu einem mehr oder minder phänotypisch weiblichen Individuum ausbilden. Die so entstehenden Individuen nennt Goldschmidt Intersexe und unterscheidet männliche und weibliche je nach der Keimdrüse. Den Zeitpunkt des Beginns des Geschlechtsumschlags nennt Goldschmidt den Drehpunkt, und dieser ist abhängig von der Größe des Ueberwiegens der männlichen oder weiblichen Faktoren.

Die Stärke der Intersexualität ist abhängig vom Drehpunkt.

30) Goldschmidt, „Die sexuellen Zwischenstufen", insbesondere S. 181/182 u. S. 425 ff.

Bei Kenntnis der einzelnen entwicklungsgeschichtlichen Daten für den gesamten Geschlechtsapparat kann man aus dem Grad der Intersexualität den Drehpunkt ungefähr bestimmen.

Plate[91] macht Angaben über den Zeitpunkt der Entwicklung der einzelnen Teile des Geschlechtsapparates:

Anlage der Wolffschen und Müllerschen Gänge 4.—5. Woche. Anlage der Hoden etwa 6. Woche, der Ovarien etwas später (Primärfollikel erst im 8. oder 9. Monat). Verwachsungen der Müllerschen Gänge zum Uterus und Durchbruch in den sinus urogenitalis 10.—12. Woche. Rückbildung der Müllerschen Gänge beim Mann und Rückbildung der Wolffschen Gänge bei der Frau 10.—12. Woche. Vesiculae seminales angelegt 10. Woche, Ausbildung im 4. Monat. Ausbildung der Epididymis im 4. und 5. Monat, der äußeren Geschlechtsteile ab 10. Woche. Entfaltung des Habitus, der Haare und der Mammae nach der Geburt.

Plate fügt hinzu, daß die Aenderungen bei Intersexen sich im allgemeinen an dies Zeitgesetz halten, aber auch schwer verständliche Abweichungen vorkommen.

Goldschmidt hat die Intersexualität zunächst bei Tieren erforscht und sagt, daß sie beim Menschen prinzipiell nicht anders als bei den Säugetieren sei. Bei letzteren ist man durch experimentelle Forschungen zu Ergebnissen gekommen, die man auf das kasuistische Material beim Menschen übertragen muß.

Neben der reinen Intersexualität behandelt Goldschmidt in einem besonderen Kapitel den sogenannten „Virilismus", von dem wir auch in dieser Arbeit wieder einen Fall vor uns haben.

Der Virilismus ist eine Erscheinung, die sonst auch als Pseudohermaphroditismus femininus bezeichnet wird, da die inneren Geschlechtsorgane rein weiblich sind, während die äußeren Genitalien und die sekundären Geschlechtsmerkmale sich vermännlichen.

Goldschmidt bringt dazu folgende Erklärung: Es ist sicher keine genetische Intersexualität, d. h. nicht die Folge einer falschen Kombination der Gene. Die primäre Ursache der Veränderungen ist eine Geschwulst oder Hyperplasie der Nebennierenrinde. Goldschmidt nimmt an, daß diese Erscheinungen erbliche Abnormitäten sind, da sie verschiedentlich schon bei Geschwistern beobachtet sind.

91) Plate, „Vererbungslehre", Bd. II „Sexualität und allgemeine Probleme", S. 791.

Den kausalen Zusammenhang begründet Goldschmidt damit, daß in Fällen, bei denen der Virilismus erst nach der Pubertät aufgetreten ist, das Auftreten der Geschwulst mit den ersten Erscheinungen des Virilismus zusammengefallen sei. Außerdem sind nach Operation der Tumoren der Nebenniere in mehreren Fällen die Erscheinungen zurückgegangen.

Bei den Fällen, in denen Ovarialtumoren vorgelegen haben, die dieselben Erscheinungen gemacht haben, nimmt Goldschmidt an, daß meist versprengte Nebennierenkeime vorgelegen haben.

Die Erscheinungsformen des „Virilismus" sind verschieden, je nachdem, wann die Wirkung des Tumors oder die Hyperplasie einsetzt.

Viele der beschriebenen Fälle beziehen sich auf Neugeborene oder kleine Kinder, bei denen normale Ovarien oder normal ausgebildete Müllersche Gänge vorhanden sind, nur die äußeren Genitalien sich männlich umgebildet haben.

Das nächste Stadium ist das des Auftretens nach der Geburt, das die Erscheinungen des suprarenalen Virilismus mit sich bringt. Die Pubertas praecox, die in diesen Fällen bei beiden Geschlechtern noch hinzukommt, hat mit dem Virilismus nichts zu tun.

Es bleiben noch die Fälle übrig, bei denen der Tumor oder die Hyperplasie erst nach der Geschlechtsreife auftreten. Es erscheinen dann bei einer bisher normalen Frau männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale.

Wie ist es nun zu erklären, daß eine Geschwulst oder Hyperplasie der Nebennierenrinde dieselbe Wirkung hat, wie die Zuführung eines Hodenhormons? Goldschmidt weist auf die sogenannte parasitäre Kastration. Dabei handelt es sich gar nicht um eine Kastration, sondern um eine parasitäre Infektion. Bei Krebsen und Insekten kommt es vor, daß sie von Parasiten, die meist aus einer verwandten Tiergruppe stammen, befallen und von diesen erheblich geschädigt werden. Die infizierten Individuen beiderlei Geschlechts nehmen dann in einem Teil der Fälle gewisse Charaktere des anderen Geschlechts an. Es handelt sich nicht um eine genetische Intersexualität, sondern man könnte sie wohl als physiologische Intersexualität bezeichnen. Es ist also eine spezifische Wirkung des Parasiten. Ein Fremdkörper, sei es Parasit, sei es der Tumor der Nebennierenrinde oder ihre Hyperplasie, übt gleiche morphogenetische Wirkungen aus wie das Geschlechtshormon. Die

Wirkung der Geschlechtshormone ist die Einwirkung chemischer Substanzen auf morphogenetische Prozesse, und man kann sich vorstellen, daß diese chemische Reaktion, die zur männlichen Morphogenese führen soll, auch von anderen Substanzen, in unserem Fall von den Fremdkörpern, hervorgerufen werden kann.

Bei der zygotischen Intersexualität, die ja in einer Störung in der F und M Genkonstitution besteht, tritt eine Intersexualität ein, sobald die formativen Sexualstoffe — geschlechtskontrollierende Stoffe, die von den Geschlechtsorganen erzeugt werden — des anderen Geschlechts dominieren, also, um es noch mal zu sagen, bei einer abnormen Genkonstitution.

In unseren Fällen der parasitären Infektion oder der Nebennierenrindenschädigung beginnt die Intersexualität oder liegt der Drehpunkt in dem Augenblick, wo der Parasit den Wirt befällt oder die Nebennierenveränderung zu wirken beginnt.

Wie nun der Parasit oder die Nebennierenveränderung wirken, darüber gibt es nach Goldschmidt verschiedene Meinungen. Ich will diese Frage jetzt nur auf die Nebennierenrindenänderung beziehen:

1) Der Tumor der Nebennierenrinde oder ihre Hyperplasie könnten direkt durch ihre Ausscheidung (Hormone) oder indirekt durch Aenderung des Stoffwechsels auf die sexuelle Differenzierung wirken, d. h. die weibliche Differenzierung beschleunigen.

2) Der Tumor oder die Hyperplasie könnten ein Stoffwechselprodukt erzeugen, das mit der weiblichen formativen Substanz, also dem weiblichen Gonadenhormon, identisch ist.

3) Dieser selbe Stoff könnte vom Wirt selbst als eine Folge seines geschädigten Stoffwechsels gebildet werden.

Ebenso ist es natürlich denkbar, daß nicht die weibliche Differenzierung beschleunigt und weibliche formative Substanz erzeugt wird, sondern daß die männliche Differenzierung gehemmt wird oder weniger männliche formative Substanzen erzeugt werden.

Ueber die männliche Intersexualität, also über die Effeminierung eines männlichen Wesens sagt Goldschmidt folgendes: Diese Erscheinung ist bei Vögeln und Säugetieren unbekannt. Er nimmt an, daß sie beim Menschen auch nicht vorkommt. Der fertige Hoden hat kein wachstumsfähiges Keimepithel mehr, die Umwandlung müßte also auf sehr frühen Entwicklungsstadien geschehen. In diesen Stadien würde aber ein Ovar entstehen, das wahrscheinlich

nicht von einem normalen zu unterscheiden wäre. Da in diesen frühen Stadien auch die Müllerschen und Wolffschen Gänge noch nicht entwickelt sind, würden diese auch weiblich und also ein weibliches Individuum entstehen.

Zwei Erscheinungen, die an eine Effeminierung erinnern könnten, erwähnt Goldschmidt noch besonders: Einmal die Hypospadia Penis, abgesehen von der Hypospadia peniscrotalis, die eine starke weibliche Intersexualität darstellt. Goldschmidt vermutet, daß die Hypospadia Penis eine dominante Abnormität vom Typus der Hemmungsmißbildungen sei. Zum andern erwähnt er die Gynäkomastie. Sie scheint sicher nichts mit der Intersexualität zu tun zu haben, sondern sie wird durch endokrine Störungen verursacht. Diese endokrine Störung scheint aber nicht so einfach zu sein, denn Eunuchen sind keine Gynäkomasten, obwohl doch die Brustdrüse durch Ovarialhormone angeregt und durch Hodenhormone gehemmt wird. Nun verhält sich die Brustdrüse nicht so, wie man es vom Gefieder der Vögel kennt, wo der Artcharakter bei Fehlen der Gonadenhormone dem weiblichen Typ entspricht.

Nun gibt es aber tatsächlich einige Fälle von Effeminierung bei Bestehen eines Nebennierenrindentumors, die ich oben schon angeführt habe. Goldschmidt berücksichtigt diese Zusammenhänge aber nicht.

Ich halte es für möglich, daß man die Effeminierung genau so erklären kann, wie Goldschmidt die Virilisierung erklärt, daß also beim Mann die Nebennierenschädigung genau so wie die Zuführung von Ovarialhormonen wirkt.

Goldschmidt sagt dagegen, daß der Hoden in fertigem Zustand kein wachstumsfähiges Epithel mehr hat, daß infolgedessen eine Umwandlung in sehr frühen Entwicklungsstadien geschehen müsse und dann ein weibliches Wesen erwüchse. Nun sind aber genau wie beim Virilismus oder Pseudohermaphroditismus femininus nicht die Keimdrüsen umgewandelt, sondern nur die sekundären und höchstens noch die äußeren Geschlechtsmerkmale vermännlichen oder verweiblichen. Mit dieser Einschränkung ist die Effeminierung wohl ebenso wie der Virilismus zu erklären.

Obwohl nicht alle Fragen restlos geklärt sind, erscheint mir doch die Erklärung von Goldschmidt, da sie den Vorteil hat, sich teilweise auf Experimente stützen zu können, am wahrscheinlichsten.

Die Darstellung des Problems im Sinne Krabbes[92] hat wohl nächst der Theorie von Goldschmidt die größte Wahrscheinlichkeit für sich.

Zum Schluß noch einige Bemerkungen über die Differentialdiagnose der Nebennierentumoren und die Therapie.

Bei der Differentialdiagnose kommt in der Hauptsache, wenn retroperitoneale Lage festgestellt ist, ein Nierentumor in Betracht. Als Unterschiede zu den Nebennierentumoren haben wir bei diesen aber Hämaturie, Albumen, Eiter, Tumorelemente und Epithelien im Harn. Weiter kommen noch Pancreastumoren und retroperitoneale Lipome oder Sarcome in die Differentialdiagnose.

Für die Therapie kommt es darauf an, daß der Tumor möglichst früh erkannt wird und dann eine Operation vorgenommen wird.

92) Krabbe, Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 18, 1925, S. 21.

Schrifttum.

d'Accini: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 36, 1933, S. 168.
Asch: Berl. klin. Wochenschr. 1921, I. S. 38.
Bauer: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, I, S. 565.
Bayer — von den Velden: Klinisches Lehrbuch der Inkretologie und Inkretotherapie, S. 95 ff.
Benda: Berl. klin. Wochenschr. 1914, I, S. 66.
Bittorf: Berl. klin. Wochenschr. 1919, II, S. 776.
Boeminghaus: in Handbuch der Urologie von v. Lichtenberg, Voelcker u. Wildbolz, S. 757—763.
Bortz: Arch. f. Gynäkol. Bd. 88, S. 445.
Brutschy: Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 24, S. 203.
Connor: zit. nach Bauer.
Correns: zit. nach Hartmann: „Allgemeine Biologie". S. 540.
de Crecchio: zit. nach Schmidt.
van Dam: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 17, 1925, S. 432.
Debarge: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 28, 1929, S. 292.
Diesing: „Ein Fall von malignem Hypernephrom mit Entwicklungsstörungen im Genitalapparat". Inaug. Dissert. Göttingen 1918.
Dietrich u. Siegmund: „Die Nebennieren und das chromaffine System" in Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. pathol. Anatomie, Bd. 8, S. 1017.
v. Eiselsberg: Arch f. klin. Chir. Bd. 48, S. 489.
Falta: Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 1203.
Fiebiger: Virchows Arch. Bd. 181, 1905, S. 18.
Fraenkel, L.: zit. nach Asch.
Fraenkel, L. und Küstner: zit. nach Mathias.
Fraenkel, P.: Münch. med. Wochenschr. 1932, I, S. 909.
— — Virchows Arch. Bd. 215, 1914, S. 378 ff.
Goldschmidt: „Die sexuellen Zwischenstufen", S. 181/2 u. 425 ff.
Goldschwend: Prager med. Wochenschr. 1910, Nr. 37, S. 455 u. 468.
Halban: Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 475.
— — Arch. f. Gynäkol. Bd. 114, S. 1921.
Holl: Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 226, 1930, S. 277—295.
Gudernatsch: zit. nach Hirsch „Handbuch der inneren Sekretion, Bd. II, 2, S. 1704.
Ismail: zit. nach Mulzer und Schmalfuß, Münch. med. Wochenschrift. 1933, I, S. 577 ff.
Jaffe: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 15, 1925, S. 18.

Klein: Endokrinol. 9, 1931, S. 401—413.
Kolde und Kolmer: zit. nach Strauß.
Krabbe: Hospitalstidende, Jg. 67, 1924, S. 561—569.
— — Zeitschr. f. urol. Chir. Bd. 18, 1925, S. 21.
Krokiewicz: Virchows Arch. Bd. 146, 1896, S. 525.
Landau: zit. nach Strauß.
Lenz: klin. Wochenschr. 1933, II, S. 1670.
Leupold: zit. nach Mathias. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie, Bd. II, Heft 4. zit. nach Strauß.
Linser: Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 37, S. 282.
Löser und Israel: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 13, 1923, S. 75.
Loewe: zit. nach Bauer.
Maranon: Ztschr. f. urol. Chir. Bd. 32, 1931, S. 384.
Marchand: zit. nach Pick, Arch. f. Gynäkol. Bd. 64.
— — Virchows Arch. Bd. 92, 1883, S. 11 ff.
Mathias: Virchows Arch. Bd. 236, S. 446—469.
Mittasch: Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 67, 1920, S. 142.
Mueller: zit. nach Bauer.
Müller: klin. Wochenschr. 1930, II, S. 1967/68.
Novak: zit. nach Mathias.
Ogston: zit. nach Diesing.
Plate: „Vererbungslehre", Bd. II, „Sexualität und allgemeine Probleme", S. 791.
Player und Lisser: Ztschr. f. Urol. 1934.
Poll: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, I, S. 567.
Redlich: Med. Klinik 1930, II, S. 1255—57.
Sachs: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, 1924.
Scabell: Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 185, S. 1 ff.
Schenk: zit. nach Strauß.
Schlüter: „Eine primäre hypernephroide Geschwulst der linken Nebenniere mit Lebermetastasen, Aplasie der rechten Nebenniere und innersekretorischen Störungen, Inaug. Dissert. Münster 1930.
Schmidt: Virchows Arch. Bd. 251, 1924, S. 8 ff.
Schneider: Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 19. Tagung, Göttingen 1923, S. 278.
Sserdjukoff: Virchows Arch. Bd. 237, S. 154—164.
Stahr: Münch. med. Wochenschr. 1923, I, S. 515 ff.
Strauß: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, II, S. 2112—2157.
Thumin: Berl. klin. Wochenschr. 1909, I, S. 103.
Winkel: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 159, 1928.

Lebenslauf.

Am 11. Januar 1911 wurde ich, Ernst van Bürck, als Sohn des Oberlandesgerichtsrats van Bürck und seiner Frau Clara, geb. Lantz in Hamm i. W. geboren. Von Ostern 1917 ab besuchte ich eine Privatschule in Hamm i. W. Im Herbst 1919 wurde mein Vater als Landgerichtspräsident nach Marburg versetzt, und ich besuchte hier von Ostern 1920 ab das Gymnasium Philippinum. An dieser Schule bestand ich Ostern 1930 das Abiturientenexamen. Das medizinische Studium begann ich an der Universität Würzburg und verbrachte meine klinischen Semester nach der ärztlichen Vorprüfung in Marburg. Im Mai 1934 starb hier mein Vater. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Wintersemester 1935/36 in Marburg mit dem Prädikat gut.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Würzburg:

Ackermann, Burgeff, Dimroth, v. Frey, Harms, Hoppe-Seyler, Jander, Lubosch, Petersen, Redenz, Schleip, Wetzel, Wöhlisch.

in Marburg:

Baur, Boeminghaus, Brock, Eimer, Freudenberg, Grüter, Hildebrand, Jahrmärker, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Loebell, Mauz, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.